

Identificación de factores de riesgo en la infección respiratoria: ¿un sueño imposible?

Pese a que la infección respiratoria aguda baja (IRAB) continúa siendo una causa prevalente de enfermedad en la infancia, mucho se ha avanzado en su manejo. Aunque se reconozca que el problema es fuertemente influido por complejos fenómenos socioeconómicos y culturales, la disponibilidad de antibióticos efectivos, la prevención con vacunas contra algunos agentes etiológicos y la aplicación de guías de diagnóstico y tratamiento específicas han significado un adelanto en su control.

Otra estrategia para encarar el control de estas enfermedades es la identificación de factores de riesgo asociados, lo que permite generar acciones destinadas a eliminarlos o atenuar su impacto.

El diseño de las investigaciones necesarias para identificar factores de riesgo exige una metodología específica. Es especialmente importante atenerse a sus postulados en el caso de las IRAB, ya que nos enfrentamos con dificultades particulares.

En pocas patologías como en esta existe tanta variabilidad en la interpretación de la nomenclatura de las diversas entidades nosológicas (bronquitis, bronquiolitis, neumonía, neumonitis, etc.). Si bien, como regla general, al decir "neumonía" todos nos referimos a lo mismo, conviene adoptar definiciones estandarizadas que faciliten la comparación con otros estudios y permitan al lector saber exactamente de qué se está hablando. A tal efecto, la Clasificación Internacional de Enfermedades, pese a sus limitaciones, surge como una alternativa razonable.¹

Cuando la investigación incluya diagnóstico etiológico se debe recordar que la posibilidad de arribar a él, aunque muy variable, siempre es limitada.² Ello nos enfrentará con sujetos en los que no se podrá identificar el microorganismo causal, aunque ciertamente lo tengan, lo que impondrá la posibilidad de sesgos

que deberán ser tenidos en cuenta en el momento de diseñar el trabajo o cuando se valoren los resultados obtenidos. Por otro lado, debido a la comprobada existencia de infecciones mixtas, es conveniente no olvidar el posible papel de otros agentes etiológicos, más aún cuando la investigación se centre en uno o unos pocos.

Debido a la elevada prevalencia de las IRAB, más que nunca el fin último de la investigación es extrapolar los resultados a la población infantil. Por lo tanto, la población del estudio debe estar perfectamente definida, minimizando en la medida de lo posible los sesgos de selección para garantizar una adecuada validez externa.

El hecho de estar frente a estudios epidemiológicos no hace de menor importancia el cálculo del tamaño de la muestra necesario para arribar a conclusiones válidas. Para alcanzar este objetivo muchas veces se requieren estudios multicéntricos. Para que éstos sean válidos, es importante que el protocolo estandarice todos los procedimientos para asegurar que todos los centros participantes puedan desarrollarlos de igual forma. En otras palabras, para que en un determinado paciente se diagnostique neumonía y no neumonitis tanto en el centro A como en el centro B o para que la indicación de oxigenoterapia sea la misma en todos los casos. Aun así puede ser conveniente evaluar si existen diferencias atribuibles a los centros involucrados, que se tendrán en cuenta como variables de control.

Independientemente del diseño adoptado (transversal, con control de casos, de cohortes), no debe perderse de vista que el objetivo de estos estudios siempre debe ser evaluar si existe asociación entre el factor de riesgo planteado y la afección en estudio, y solamente eso.

Se debe ser cuidadoso en la elección de

*Ver artículo
relacionado en
la página 365*

las variables de respuesta (dependientes), intentando siempre elegir aquellas consideradas "duras" (muerte, egreso hospitalario). Cuando esto no sea posible se deberán adoptar definiciones operativas sumamente precisas (por ejemplo, definir "mala evolución" por cambio de antibiótico, traslado a UCI o internación mayor de 10 días).

Frente a un importante conjunto de datos, se debe evitar caer en la tentación de trabajar con demasiadas variables de respuesta. Hay que recordar que cada investigación se diseña para responder una pregunta o en torno a un objetivo principal (el mismo diseño no es adecuado para todo). Los objetivos secundarios pueden aportar valiosa información, pero si son tan importantes, seguramente merecerán su propia investigación.

Similar premisa se debe tener en cuenta en relación con las variables de exposición (independientes). Es conveniente que los estudios para evaluar factores de riesgo apunten a una (cohorte) o a unas pocas (control de casos, transversales) e intenten controlar otras que podrían influir sobre los predictores en estudio.

Es importante no pretender abarcar todo, ya que cuando se evalúan numerosas variables, el "ruido" puede ocultar hallazgos importantes (o hacer parecer como tales a los que no lo son).

Aunque se insista en la necesidad de establecer definiciones operativas lo más simples y netas posibles, siempre se deberá valorar la "efectividad en relación con el costo" de la categorización de variables continuas (disminuir errores de medición y permitir aplicar ciertos modelos estadísticos a expensas de perder información o viceversa).³

Al concebir el estudio se deben recordar los mecanismos disponibles para controlar en sus diferentes instancias (criterios de inclusión/exclusión, apareamiento, estratificación, ajuste, análisis multivariado, valoración de la interacción), así como su impacto en la validez y precisión del estudio.⁴ Pero no hay que olvidar que las estadísticas, por más elaboradas que sean, sólo nos llevarán adonde las guíe nuestro razonamiento, y un error en este sentido nos puede conducir por caminos insospechados.

Todo esto adquiere particular importancia en esta patología, debido a que la influen-

cia de factores demográficos (edad), sociales (medio socio-económico, hacinamiento) y ambientales (contaminantes, época del año) es muy trascendente.

Es conveniente trabajar con instrumentos previamente validados (escalas para la determinación de nivel socio-económico o desnutrición, escalas de gravedad, pruebas diagnósticas, encuestas, etc.) y en algunos puntos en particular, cuando las técnicas sean dependientes del observador (interpretación radiológica, inmunofluorescencia), considerar la valoración de la concordancia entre observadores.⁵

Toda iniciativa en investigación biomédica debe encararse con los resguardos éticos necesarios (normas nacionales e internacionales, consentimiento informado, evaluación por comités de ética, etc.).⁶ Pero también debe tenerse en cuenta que un error en el diseño podría generar situaciones potencialmente conflictivas desde el punto de vista ético, aunque se trate de estudios epidemiológicos y no incluyan el empleo de medicamentos o el apoyo de la industria farmacéutica. Un diseño o metodología inadecuados podrían tender a generalizar conductas originadas en resultados erróneos u ocasionar incomodidades innecesarias a sujetos que participan de un estudio que jamás podrá arribar a conclusiones válidas por errores en su concepción, sin mencionar el gasto innecesario de tiempo y recursos.

Ante la cantidad de aspectos a tener en cuenta uno podría suponer que es imposible llevar a cabo una investigación de este tipo.

Sin embargo, esto no es así. A modo de ejemplo, en una búsqueda en MEDLINE utilizando las palabras infección respiratoria, factores de riesgo y niños (0-18 años) en los últimos 5 años, encontramos 971 citas (123 si se limita a bronquiolitis). Aunque asumiera que sólo un tercio se hubieran realizado de manera adecuada, correspondieran exactamente al tema y fueran investigaciones originales, de todas maneras representa un considerable volumen de investigación en la materia. Por consiguiente, no sólo es necesario sino que parece que es posible, incluso más simple de lo que puede parecer luego de leer estas líneas. No importa cuánto se haya escrito sobre el tema, todos los esfuerzos en este sentido deben ser valorados, ya que la variedad de factores involucrados y su dina-

mismo hacen necesaria una actualización permanente.

Los que enfrenten este desafío tendrán que recordar en todo momento que lo importante es tomarse todo el tiempo necesario en la concepción del proyecto: establecer una sólida pregunta de investigación, llevar a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica, elegir el diseño más adecuado y contemplar los factores necesarios para la factibilidad del estudio. Recién entonces, con un protocolo consistentemente estructurado, encarar su ejecución, ateniéndose en todo momento a él y con conocimiento de sus limitaciones y debilidades.

Debemos recordar que Watson y Crick comienzan su señero trabajo "*Molecular Structure of Nucleic Acids*" con la frase "Nos gustaría sugerir una estructura para la sal de ácido desoxirribonucleico ..." a pesar de que en parte eran conscientes de la magnitud del hallazgo. Y el manuscrito ocupó poco más de una página.⁷

Este es un buen ejemplo sobre la humildad que muestra el investigador cuando incorpora su pequeño ladrillo al enorme edificio de la ciencia, que construye el hombre desde tiempos inmemoriales. ■

Dr. Fernando Ferrero

Docencia e Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires
Subcomisión de Investigación y Comité de Neumonología, Sociedad Argentina de Pediatría

BIBLIOGRAFÍA

1. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud. Décima revisión. OPS:1995, Washington DC.
2. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346(6):429-437.
3. Cumsille F, Bangdiwala S. Categorización de variables en el análisis estadístico de datos: consecuencias sobre la interpretación de resultados. *Rev Panam Salud Pública* 2000; 8(5):348-352.
4. Newman N, Browner W, Hulley S. Enhancing causal inference in observational studies. En: Hulley B (ed), Cummings S, Browner W, Grady D, Hearst N, Newman T. *Designing clinical research: an epidemiological approach*. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 125-138.
5. Gordis L. Assessing the validity and reliability of diagnostic and screening tests. En: Gordis L. *Epidemiology*. 2^{da} ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000: 63-81.
6. Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Ginebra: World Health Organization, 1993.
7. Watson J, Crick F. Molecular structure of nucleic acids. *Nature* 1953; 171:737-738.